

# **SKRIPSI**

**ARVIA SUPRAFESTI**

**SINTESIS SENYAWA ASAM *O*-(2,4-DIKLOROBENZOIL)-5-METOKSISALISILAT  
DAN UJI AKTIVITAS ANALGESIK PADA  
MENCIT (*Mus musculus*)**



**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MALANG  
2017**

**Lembar Pengesahan**

**SINTESIS SENYAWA ASAM O-(2,4-  
DIKLOROBENZOIL)-5-METOKSISALISILAT DAN  
UJI AKTIVITAS ANALGESIK PADA MENCIT (*Mus  
musculus*)**

**SKRIPSI**

**Dibuat Untuk Memenuhi Syarat Mencapai Gelar Sarjana Farmasi Pada  
Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan  
Universitas Muhammadiyah Malang  
2017**

**Oleh :**

**ARVIA SUPRAFESTI  
201310410311233**

**Disetujui Oleh :**

**Pembimbing I**



**Drs. Bambang Tri Purwanto, Apt., MS.**

**NIP. 195710061985031003**

**Pembimbing II**



**Sovia Aprina Basuki, S.Farm., M.Si., Apt.**

**NIP UMM. 11408040452**

**Lembar Pengujian**

**SINTESIS SENYAWA ASAM O-(2,4-DIKLOROBENZOIL)-5-METOKSISALISILAT DAN  
UJI AKTIVITAS ANALGESIK PADA MENCIT (*Mus musculus*)**

**SKRIPSI**

**Telah Di Uji dan Dipertahankan di Depan Tim Penguji  
pada 20 September 2017**

**Oleh :**

**ARVIA SUPRAFESTI  
201310410311233**

**Disetujui Oleh :**

**Penguji I**



**Dr. Bambang Tri Purwanto, Apt., MS.**  
**NIP. 195710061985031003**

**Penguji II**



**Sovia Aprina Basuki, S.Farm., M.Si., Apt.**  
**NIP. 11408040452**

**Penguji III**



**Drs. H. Achmad Inoni, Apt.**  
**NIP. 0020124205**

**Penguji IV**



**Dra. Uswatun Chasanah M.Kes., Apt.**  
**NIP. 114.0704.0448**

## KATA PENGANTAR

**Bismillahirrahmanirrahim,**

Puji syukur kehadiran Allah SWT yang tiada hentinya memberikan nikmat, karunia, hidayah kepada penulis, salah satu nya nikmat yang telah tercurahkan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “ Sintesis Senyawa Asam *O*-(2,4-diklorobenzoil)-5-metoksisalisilat Dan Uji Aktivitas Analgesik Pada Mencit (*Mus musculus*)” guna untuk memenuhi syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Malang. Shalawat serta salam tetap terlimpahkan kepada Nabi Muhammad SAW.

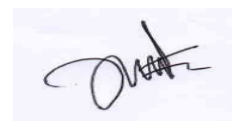
Ucapan terima kasih yang tulus penulis haturkan kepada :

1. Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
2. Kedua orang tua penulis, ayahanda Suprijo dan ibunda Kustyaningsih yang penulis cintai yang telah memberikan dukungan secara moral, spiritual, materi, do'a yang senantiasa mengalir dan kasih sayang yang tidak pernah putus dalam menyusun skripsi ini.
3. Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Malang. Atas kesempatan mengikuti pendidikan di Program Studi Farmasi kepada penulis untuk menamatkan program pendidikan sarjana.
4. Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk melakukan penelitian dan pengamatan data guna terselesaikannya penelitian ini.
5. Bapak Dr. Bambang Tri Purwanto, Apt., MS. selaku pembimbing I yang senantiasa memberikan semangat, nasihat dan bukan hanya sekedar menjadi dosen bagi penulis tetapi menjadi ayah kedua bagi penulis karena telah membagikan banyak waktu, ilmu dan pengalaman.
6. Ibu Sovia Aprina Basuki, S.Farm., M.Si., Apt. selaku pembimbing II. Terimakasih atas bimbinganya dan memberikan pengalaman yang luar biasa kepada penulis agar tidak mudah menyerah dan selalu berusaha.

7. Bapak Drs. H. Achmad Inoni, Apt. Selaku dosen penguji I dan Dra. Uswatun Chasanah M.Kes., Apt. Selaku dosen penguji II yang selalu memberikan dukungan untuk menyelesaikan skripsi penulis dengan sebai-baiknya.
8. Bapak Ahmad Shobrun Jamil selaku dosen wali yang telah memberikan arahan, pandangan dan semangat yang tidak pernah henti kepada penulis.
9. Bapak dan Ibu dosen dan seluruh staf pengajar Program Studi Farmasi atas wawasan keilmuan selama mengikuti pendidikan di Fakultas Ilmu Kesehatan Universtas Muhammadiyah Malang.
10. Dr. Suko Hardjono., MS., selaku Kepala Laboratorium Kimia Medisinal yang senantiasa membantu dan memudahkan penulis dalam melaksanakan kegiatan praktikum skripsi.
11. Kakak penulisa Erna dan Chandra serta keluarga besar Djojo Seno yang tiada henti memanjatkan doa dan dukungan moral kepada penulis.
12. Sahabat skripsi kimia medisinal yang penulis cintai : Iman Laila Mahir, Venna Elsa Vionita dan Tira Julia yang telah memberikan semangat serta setia kepada penulis selama menempuh pendidikan sarjana di Program Studi Farmasi Universitas Muhammadiyah Malang. Terima kasih telah berjuang bersama untuk menyelesaikan skripsi ini.
13. Sahabat drugghibah tersayang Alvinda, Astri, Arga, Prisca, Hany, Serviana, Nicky, Mitha, Nikita, Dilla yang selalu memberi dukungan, motivasi serta semangat tiada henti kepada kami.
14. Teman-teman AIESEC UMM 2015/2016 yang telah memberikan pengalaman berharga kepada penulis dan selalu memberikan dorongan motivasi untuk tidak mudah menyerah.
15. Teman-teman seperjuangan Farmasi UMM 2013 yang penulis cintai.
16. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu.

Penulis menyadari bahwa dalam tulisan ini masih banyak kekurangan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan kritis dan saran yang membangun untuk dijadikan koreksi demi memperbaiki penulisan skripsi ini.

Malang, 20 September 2017



Penulis

## DAFTAR ISI

JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
LEMBAR PENGUJIAN .....	iii
DAFTAR ISI.....	iv
DAFTAR GAMBAR .....	vii
DAFTAR TABEL.....	viii
DAFTAR LAMPIRAN.....	ix
DAFTAR SINGKATAN .....	x
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.4 Hipotesis .....	4
1.5 Manfaat Penelitian .....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	5
2.1 Tinjauan Tentang Nyeri.....	5
2.1.1 Definisi Nyeri.....	5
2.1.2 Mekanisme Nyeri.....	5
2.2 Tinjauan Tentang Analgesik.....	5
2.3 Pembagian Analgesik .....	6
2.3.1 Analgesik Narkotik .....	6
2.3.2 Analgesik Non Narkotik .....	6
2.4 Tinjauan Tentang Bahan Sintesis.....	7
2.4.1 Tinjauan Tentang Asam 5-metoksi Salisilat .....	7
2.4.2 Tinjauan Tentang 3-trifluorometilbenzoi Klorida .....	8
2.5 Tinjauan Tentang Reaksi Esterifikasi .....	8
2.6 Tinjauan Tentang Kemurnian dan Identifikasi Senyawa.....	9
2.6.1 Tinjauan Tentang Jarak Lebur .....	9
2.6.2 Tinjauan Kromatografi Lapis Tipis .....	9
2.6.3 Tinjauan Identifikasi Senyawa dengan Spektrofotometer Ultraviolet..	10

2.6.4	Tinjauan Identifikasi Senyawa dengan Spektrofometer Inframerah.....	10
2.6.4	Tinjauan tentang Spektrometri Resonansi Magnet Inti ( <sup>1</sup> H-NMR) .....	11
2.7	Tinjauan Tentang Metode Pengujian Aktivitas Analgesik .....	11
2.7.1	Metode Stimulasi Panas .....	11
2.7.2	Metode Stimulasi Listrik.....	12
2.7.3	Metode Geliat.....	12
2.7.4	Metode Mekanik .....	12
2.8	Tinjauan Tentang Penentuan ED <sub>50</sub> .....	13
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL.....		14
3.1	Kerangka Konseptual Peneitian .....	14
3.2	Skema Kerangka Konseptual .....	16
BAB IV METODE PENELITIAN .....		17
4.1	Bahan Penelitian .....	17
4.1.1	Bahan Kimia .....	17
4.1.2	Bahan Untuk Uji Aktivitas.....	17
4.1.3	Hewan Coba.....	17
4.2	Alat Penelitian.....	18
4.2.1	Alat-Alat Untuk Sintesis dan Analisis .....	18
4.2.2	Alat-Alat Untuk Uji Aktivasi.....	18
4.3	Tempat dan Waktu Penelitian .....	18
4.4	Metode Penelitian .....	19
4.4.1	Prosedur Sintesis Senyawa Asam <i>O</i> -(2,4-diklorobenzoil)-5-metoksisalisilat .....	19
4.5	Analisis Hasil Senyawa Preparasi .....	20
4.5.1	Pemeriksaan Organoleptis .....	20
4.5.2	Pemeriksaan Jarak Lebur .....	20
4.5.3	Identifikasi dengan Kromatografi Lapis Tipis .....	21
4.6	Kerangka Operasional dan Elusidasi Struktur .....	22
4.7	Identifikasi Struktur Senyawa asam <i>O</i> -(2,4-diklorobenzoil)-5-metoksisalisilat.....	22
4.7.1	Identifikasi Struktur dengan Spektrofotometer UV-Vis .....	22
4.7.2	Identifikasi Struktur dengan Spektrofotometer IR.....	22

4.7.3	Identifikasi Struktur dengan Spektrometer Resonansi Magnet Inti ( <sup>1</sup> H-NMR) .....	23
4.8	Uji Aktivitas Analgesik.....	23
4.8.1	Persiapan Hewan Coba .....	23
4.8.2	Pembuatan Larutan Asam Asetat 0,6% v/v dan CMC-Na 0,5% b/v ...	23
4.8.2.1	Pembuatan Larutan Asam Asetat 0,6 v/v .....	23
4.8.2.2	Pembuatan Larutan CMC Na 0,5% b/v .....	23
4.8.3	Pengaturan Dosis .....	24
4.8.4	Pembuatan Sediaan Uji .....	24
4.8.5	Pemberian Sediaan Uji pada Mencit .....	24
4.8.6	Pelaksanaan Uji Aktivitas .....	25
4.9	Analisa Data .....	26
4.9.1	Analisa Statistik ANOVA .....	26
4.9.2	Penentuan Hambatan Nyeri .....	26
4.10	Skema Uji Aktivitas .....	28
BAB V HASIL PENELITIAN .....		29
5.2.1	Senyawa Hasil Sintesis .....	29
5.2	Hasil Analisis Kualitatif Senyawa Hasil Sintesis .....	29
5.2.1	Pemeriksaan Organoleptis Senyawa Hasil Sintesis .....	29
5.2.2	Pemeriksaan Jarak Lebur .....	29
5.2.3	Identifikasi dengan Kromatografi Lapis Tipis .....	30
5.3	Identifikasi Struktur Senyawa Hasil Sintesis .....	31
5.3.1	Identifikasi Struktur Senyawa Hasil dengan Spektrofotometer .....	
	UV-Vis .....	31
5.3.2	Identifikasi Senyawa Hasil dengan Spektrofotometer .....	
	Inframerah .....	33
5.3.3	Identifikasi Struktur dengan Spektrometer Resonansi Magnet .....	
	Inti ( <sup>1</sup> H-NMR) .....	34
5.4	Hasil Uji Aktivitas Analgesik.....	38
5.4.1	Penentuan Frekuensi Respon Nyeri dan Persentasi Hambatan .....	
	Nyeri .....	38



5.4.2 Analisis Data dengan ANOVA .....	39
5.4.3 Hasil Penentuan % HambatanNyeri .....	40
5.4.4 Penentuan ED <sub>50</sub> .....	44
BAB VI PEMBAHASAN.....	46
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN.....	53
7.1 Kesimpulan.....	53
7.2 Saran .....	53
DAFTAR PUSTAKA .....	54
LAMPIRAN.....	57
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	57
SURAT PERNYATAAN .....	58

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1.1 Struktur Asam Salisilat .....	2
2.1 Struktur Asam 5-metoksisalisilat .....	7
2.2 Struktur 2,4-diklorobenzoil klorida .....	8
2.3 Proses Reaksi Esterifikasi Fischer .....	9
2.4 Proses Esterifikasi Asil Halida.....	9
3.1 Skema Kerangka Konseptual .....	16
4.1 Sintesis Senyawa Asam <i>O</i> -(2,4-diklorobenzoil)-5-metoksisalisilat .....	19
4.2 Bagan Sintesis Senyawa .....	22
4.3 Skema Uji Aktivitas .....	28
5.1 Spektra Ultraviolet Asam 5-metoksi Salisilat.....	32
5.2 Spektra Ultraviolet Senyawa Hasil Sintesis.....	32
5.3 Spektra Inframerah Asam 5-metoksi Salisilat .....	33
5.4 Spektra Inframerah Senyawa Hasil Sintesis .....	34
5.5 Spektrum <sup>1</sup> H-NMR Senyawa Asam 5-metoksi Salisilat.....	35
5.6 Spektrum <sup>1</sup> H-NMR senyawa hasil sintesis .....	36
5.7 Perbandingan Frekuensi Geliat dengan Asetosal dan Senyawa hasil .....	
Sintesis .....	39
5.8 Kurva Hubungan Log Dosis dengan % Hambatan Nyeri .....	
Senyawa Asetosal .....	44
5.9 Kurva Hubungan Log Dosis dengan % Hambatan Nyeri .....	
Senyawa Hasil Sintesis .....	44

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
4.1 Tabel Rancangan Pengamatan Organoleptis.....	20
4.2 Tabel Rancangan Pengamatan Jarak Lebur Senyawa.....	21
4.3 Tabel Rancangan Harga Rf Senyawa dan Hasil Sintesis.....	21
4.4 Rancangan Tabel Pengamatan Data.....	25
5.1 Pemeriksaan Organoleptis Senyawa Hasil Sintesis .....	29
5.2 Hasil Pengamatan Titik Lebur Senyawa Asetosal dan Senyawa.....	
Hasil Sintesis.....	30
5.3 Harga Rf Senyawa Hasil Sintesis dan Asam 5-metoksi Salisilat.....	31
5.4 Karakteristik Spektrum Inframerah Senyawa Hasil Sintesis dan .....	
Senyawa Induk Asam 5-metoksi salisilat .....	34
5.5 Karakteristik Spektra <sup>1</sup> H-NMR Senyawa Asam 5-metoksisalisilat.....	35
5.6 Karakteristik Spektra <sup>1</sup> H-NMR Senyawa Hasil Sintesis.....	37
5.7 Frekuensi Geliat .....	38
5.8 Frekuensi Geliat dan % Hambatan Nyeri Pada kelompok senyawa Asam <i>O</i> -(2,4-diklorobenzoil)-5-metoksisalisilat dan kelompok senyawa pembanding pada Dosis 25 mg/kg BB.....	41
5.9 Frekuensi Geliat dan % Hambatan Nyeri Pada kelompok senyawa Asam <i>O</i> -(2,4-diklorobenzoil)-5-metoksisalisilat dan kelompok senyawa pembanding pada Dosis 25 mg/kg BB .....	42
5.10 Frekuensi Geliat dan % Hambatan Nyeri Pada kelompok senyawa Asam <i>O</i> -(2,4-diklorobenzoil)-5-metoksisalisilat dan kelompok senyawa pembanding pada Dosis 25 mg/kg BB .....	43
5.11 Nilai ED <sub>50</sub> Senyawa Asetosal dan Senyawa Hasil Sintesis .....	45

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Daftar Riwayat Hidup .....	57
2. Surat Pernyataan .....	58
3. Perhitungan Presentase Hasil Sintesis.....	59
4. Perhitungan Dosis Untuk Uji Aktivitas .....	60
5. Gambar.....	61
6. Perhitungan % Hambatan Nyeri .....	64
7. Hasil Perhitungan ANOVA .....	67
8. Nilai-nilai r Produk Moment.....	69
9. Tabel F .....	70
10. Hasil Perhitungan ED <sub>50</sub> .....	71
11. Skema Hasil Senyawa Asam <i>O</i> -(2,4-diklorobenzoil)-5-metoksisalisilat ..	72

## DAFTAR PUSTAKA

- Adeyemi. 2001. **Analgesic and Anti-inflammatory Effects of The Aqueous Extract of Leaves of Persea americana Mill. (Lauraceae)**. J. Fitoterapia, 73, Elsevier, Indena, pp. 375-377.
- Bresnick, S. 2003. **Intisari Kimia Organik**. Jakarta: Erlangga
- Cairns D. 2009. **Intisari Kimia Farmasi Edisi Kedua**. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC. Terjemahan dari : Essentials of Pharmaceutical Chemistry Second Edition.
- Chemdraw Aplications, 2012. Versi 12.0
- Ekowati, J., Dyah, N.W., Astika, G.N., Budiati, T., 2010. **Sintesis Asam orto-metoksi-sinamat dari Material Awal O-metoksibenzaldehida dan Uji Aktivitas Analgesiknya**. Airlangga J. of Pharmacy, Vol. 8(2).
- Elisa, 2012. **Turunan Asam Karboksilat dan Reaksi Substitusi Asil Nukleofilik**, elisa.ugm.ac.id/user/archive/.../02a8bac6ed86d1a0721ebd0df14a8ec4.Pdf. Diakses tanggal 29 Nopember 2016.
- Furst, D. E. Dan Tino M. (2002). Obat-Obat Antiinflamasi Nonsteroid, Obat-Obat Antireumatik Pemodifikasi Penyakit, Analgesk Nonopioid dan Obat-Obat Untuk Pirai. Dalam **Buku Farmakologi Dasar dan Klinik**. Editor :Bertram G. Katzung. Jakarta : Salemba Medika. Hal : 449-454.
- Gandjar, I. G. dan Rohman, A., 2012, **Analisis Obat secara Spektroskopi dan Kromatografi**, 315-317, Pustaka Pelajar, Yogyakarta.
- Gunawan S. G., 2009. **Farmakologi dan Terapi Edisi 5**, Bagian Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 231-233, 235.
- Gupta, S., Khadivar, PV. Mathur, KC, 2003, Topological Modelling of Analgesia. Dalam: Janda, KD, **Bioorganic & Medical Chemistry**, Oxford: Elsivier 11 (8).
- Guyton dan Hall, 2007. **Buku Ajar Fisiologi Kedokteran edisi 11**. Jakarta: EGC.
- Katzung, B.G., 2002. **Farmakologi Dasar dan Klinik**, diterjemahkan oleh Sjabana, D., Isbandiati, E., Basori, A., Soejdak, M., Uno, Indriyani.,Ramadhani, R.B., Zakaria, S., Buku II, sixth edition, 352, 359, 360 dan 3365. Jakarta : Salemba Medika.

- Khopkar, S.M., 2003. **Konsep Dasar Kimia Analitik**. Jakarta : UI press.
- Kuzachroh, F., 2016. **Sintesis Senyawa Asam 5-metil-4-klorobenzoilsalisilat dan Uji Aktivitas Analgesik pada Mencit (*Mus musculus*)**, Skripsi Sarjana Farmasi, Universitas Muhammadiyah Malang.
- Manihuruk, E., 2000. **Aktivitas Analgesik Daun Dewa (*Gynura pseudochina* (L.) (DC.) pada Mencit Dengan Metode Geliat**. Jatinagor : Skripsi, Jurusan Farmasi, FMIPA, Universitas Padjajaran.
- McMurry, J., 2008, **Organic Chemistry**, Brooks/Cole Publishing Company, Monterey, California.
- Mutschler, E., 1991. **Dinamika Obat**, Edisi V, 88. Bandung : ITB.
- Potter, Patricia A, 2005. **Buku ajar Fundamental : Konsep, proses dan praktek**. Edisi ke-4, Jakarta. EGC.
- Pratiwi, D.V., 2009. **Sintesis Asam 3- klorometilbenzoil Salisilat dan Uji Aktivitas Analgesik pada Mencit (*Mus musculus*)**, *Skripsi Sarjana Farmasi*, Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
- Price, S., & Wilson, L. 2005. **Patofisiologi Konsep Klinis Proses Proses Penyakit**. Edisi 6., Volume 1. Jakarta : EGC.S.
- Purwanto, B.T. dan R. Susilowati, 2000. **Hubungan Struktur, Sifat Kimia Fisik dan Aktivitas Biologis Obat**, In: Siswandono dan B. Soekardjo, (Eds.), *Kimia Medisinal* 1, ed. 2, Surabaya : Airlangga University Press, hal 161-163.
- Setiawan, Trisnowati, dan Dadan Hermawan. 2006. **Sintesis Natrium Pentagamavunonat Dan Uji Stabilitasnya Menggunakan Spektrofotometer Uv-Visible**. Purwokerto: Universitas Jendral Soedirman.
- Silverstein, R.M., Bassler, GC., and Morrill, T.C., 2005. **Spektrofotometric Identification of Organic Compound**. Fifth edition, New York : John Willey and Sons, hal 898-809.
- Siswandono dan Soekardjo, B., 2000. **Kimia Medisinal**. Edisi 2. Surabaya: Airlangga University Press, hal. 240-243, 283-297. 291.303.

- Smeltzer, S. C, dan Bare, B.G. 2001. **Buku ajar keperawatan medikal bedah Brunner and Suddarth**. (8 th edition): Jakarta: EGC Springer-Verley Berlin, Deidelbarg, New York.
- Supratman, U. 2010. **Elusidasi Struktur Senyawa Organik**. Widya Padjadjaran. Bandung.
- Tamsuri, 2007.**Konsep Dan Penatalaksanaan Nyeri**. Jakarta : EGC.
- Tjay, T. H. dan Rahardja, K. 2002. **Obat – Obat Penting**. Edisi ke-5, Jakarta : Penerbit Elex Media Komputindo, hal 702 – 703.
- Tjay, T. H dan Rahardja, K. 2007. **Obat-obat Penting Khasiat, Penggunaan dan Efek-efek Sampingnya** Edisi ke-6, Jakarta: Elex Media Komputindo.
- Vogel, H.G., 2002. **Drug Discovery and Evaluation Pharmacologycal Assays**.
- Watson, D.G., 2009. **Analisis Farmasi: Buku Ajar Mahasiswa Farmasi dan Praktisi Kimia Farmasi Edisi 2**. Diterjemahkan oleh Winny R. Syarif. Jakarta : EGC.
- Wilmana, P.F., dan Gan, S., 2007. **Farmakologi dan Terapi**. Edisi ke-5, Jakarta : bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, hal 230-346.